

氏名	単 谷
学位の種類	博 士 (工 学)
学位記番号	第 3935 号
学位授与年月日	平成13年 3 月23日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文名	Control of the Characteristics of Crystals Using a Newly Developed WWDJ-Batch Crystallizer (新規なWWDJ-回分式晶析装置による結晶特性の制御)
論文審査委員	主 査 教 授 大嶋 寛 副主査 教 授 玉垣 誠三 副主査 教 授 荻野 健治 副主査 教 授 米澤 義朗

論文内容の要旨

晶析は、医薬品・食品・一般化学品などを工業生産する場合の重要な分離精製技術として発展してきた。しかし、結晶粒径・粒径分布・多形・形状（晶癖）・かさ密度などの結晶特性を制御することは依然として難しく、所望の特性を持った結晶を得るための晶析操作条件の設定に、多くの時間と費用が費やされているのが現状である。晶析には連続法と回分法があるが、多品種小量生産に適した回分法の実施例が多い。このような背景で、回分晶析における結晶特性の制御は、重要な研究課題となっている。

本論文は、結晶特性の制御を目的として、それに適した新規な回分式晶析装置を提案し、結晶粒径とその分布および結晶多形の制御について検討した結果をまとめたものである。

第 1 章では、結晶粒径と粒径分布の制御について検討した結果を述べた。まず、プロペラ攪拌翼とウォールウェッター (Wall Wetter)、および上下 2 段のジャケット (Double-deck Jacket) を備えた WWDJ 回分式晶析装置を新規に提案した。2 つのジャケット温度はそれぞれ独立に設定できる。本装置は、下のジャケットで覆われた晶析槽の結晶懸濁液を、上のジャケットで覆われた晶析槽空間内壁に散布できる構造を有している。粒径分布特性に優れた結晶を得る方法を確認する目的で、WWDJ 回分式晶析装置による水溶液からの L-アスパラギン酸の冷却晶析を行った。結晶懸濁液を高温の壁に散布することにより、微結晶が選択的に溶解し、従来の回分式晶析装置に比較して、粒径分布が狭く大きな結晶を生産できることを示した。

第 2 章では、結晶多形の制御について検討した結果を述べた。多形の溶媒媒介転移が存在する系において、医薬品等でよく用いられる準安定結晶を選択的に得る方法を確認する目的で、水溶液からの L-グルタミン酸の冷却晶析を行った。結晶懸濁液を低温に設定した上記 WWDJ 回分式晶析槽空間内壁に散布することにより、L-グルタミン酸の準安定結晶 (α -形) から (β -形) への溶媒媒介転移を制御して、準安定結晶を選択的に生産できることを示した。

第 3 章では、WWDJ 回分式晶析装置による結晶粒径分布制御の理論構築を目的として、結晶溶解速度に関する動力学的検討を行った結果を述べた。結晶溶解の経時変化を表現できる理論式を導出し、L-アスパラギン酸結晶の溶解に伴う粒径分布変化の推算に適用できることを明らかにした。

最後に、以上の研究結果を要約した。

論文審査の結果の要旨

晶析は、医薬品・食品・一般化学品などの工業生産における重要な分離精製技術である。近年、製品結晶に要求される結晶特性が益々高度化する傾向にあり、結晶粒径・粒径分布・多形・形状（晶癖）などの

結晶特性を制御することは、重要な研究課題となっている。本論文は、結晶特性の制御を目的として、それに適した新規な回分式晶析装置を提案し、結晶粒径とその分布および結晶多形の制御について検討した結果をまとめたものである。

まず、結晶粒径と粒径分布の制御を目的として、攪拌翼とウォールウェッター (Wall Wetter)、および上下2段のジャケット (Double-deck Jacket) を備えたWWDJ回分式晶析装置を新規に提案している。本装置は、下のジャケットで覆われた晶析槽の結晶懸濁液を、上のジャケットで覆われた晶析槽空間内壁に散布できる構造を有しており、2つのジャケット温度はそれぞれ独立に設定できる。これを用いて水溶液からのL-アスパラギン酸の冷却晶析を行った結果、結晶懸濁液を高温の壁に散布することにより、微結晶が選択的に溶解し、従来の回分式晶析装置に比較して、粒径分布が狭く大きな結晶を生産できることを明らかにしている。

次に、結晶懸濁液を、上記とは逆に低温に設定したWWDJ回分式晶析槽空間内壁に散布することにより、L-グルタミン酸の準安定結晶 (α 形) から安定結晶 (β 形) への溶媒媒介転移を抑制して、準安定結晶を選択的に生産できることを明らかにしている。

さらにWWDJ回分式晶析装置による結晶粒径分布制御の理論構築を目的として、結晶溶解速度に関する動力学的検討を行い、結晶溶解の経時変化を表現できる理論式を導出している。また、これを用いて、粒径分布が広い結晶の溶解に伴う粒径分布変化を推算できることを明らかにしている。

以上のように、本研究は、結晶特性の制御を容易に行える回分式晶析装置と操作を新規に提案したものであり、得られた研究成果は、晶析のみならず化学工学および生物化学工学の発展に資すること大である。よって、本論文の著者は博士 (工学) の学位を受ける資格を有するものと認める。